Aus der Neurologischen Poliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Bing)

Ueber die konstitutionellen Faktoren in der Aetiologie der Multiplen Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

JOSEPH GLASSER

aus

New York

(U. S. A.)

STETTEN/BASEL 1937
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. BING

Tag der Promotion: 2. Juni 1937

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

To my Aunt and Uncle
in Gratitude

Im letzten Jahrhundert ist es *Vulpian* und *Charcot* gelungen, die multiple Sklerose als bestimmtes Krankheitsbild festzustellen. Seitdem sind unsere Kenntnisse über diese Krankheit durch zahlreiche Forschungen auf klinischem und pathologisch-anatomischem Gebiet viel verbessert worden. Trotzdem bleiben einige Tatsachen darüber unklar, so besonders die Ätiologie der Krankheit. Bis jetzt sind hauptsächlich zwei Theorien, nämlich die endogene und die exogene Theorie aufgestellt worden. Beide werden von zahlreichen Autoren unterstützt.

Von dem Gesichtspunkt der exogenen Theorie aus — sie sagt, daß äußere Faktoren die Entstehung der multiplen Sklerose bedingen — kann man die Krankheit als Folge einer Infektion betrachten. Diese Krankheit soll sich von verschiedenen vorhergegangenen infektiösen Krankheiten wie: Typhus, Variola, Morbillie, Scarlatina, Influenza, Diphtherie, Erysipel, Gonorrhoe, Gelenkrheumatismus, Masern, Malaria ableiten. Als einer der Hauptvertreter dieser Theorie steht *P. Marie* im Vordergrund.

In der letzten Zeit hat *Steiner* gemeinsam mit *Kuhn* eine ultramikroskopisch sichtbare Spirochaete als Erreger der multiplen Sklerose entdeckt, die er „spirochaeta argentinensis“ benannte. Dieser Erreger soll dem Lueserreger ähnlich sein, ist aber nicht identisch mit ihm. Vertreter dieser Ansicht, wie *Birley, Siemerling, Marenesco, Bullock, Kalberlah, Dudgeon* und andere sollen diesen Befund sogar experimentell bestätigt haben. Andrerseits haben Forscher wie *Doerr* und *Nogushi* bei der Nachprüfung negative Resultate erhalten und betrachten diesen spezifischen Erreger als zweifelhaft.

Oppenheim und andere Forscher vertreten eine andere Auffassung. Sie nehmen an, daß gewisse Metalle wie Quecksilber, Zinn, Mangan Intoxikationen hervorrufen können, die schließlich zur multiplen Sklerose führen. Von den Nichtmetallen soll Kohlenoxyd in Betracht kommen. Schließlich glaubt *Brickner* an einen autointoxikatorischen Faktor, welcher für die Entstehung dieser Krankheit von besonderer Bedeutung sein soll. Er berichtet, daß das Blutserum bei den an multipler Sklerose Erkrankten eine Lipase enthält, die verschieden ist von der Lipase des normalen Serums. Es scheint, daß diese Lipase am Rückenmark der Ratte eine „Myelinolyse“ bewirkt. Nach anderen Ansichten sind Trauma und heftige Gemütsbewegungen als wichtige auslösende Faktoren zu berücksichtigen.

Gegen die exogene Lehre hat *Strümpell* seine endogene Theorie für die Entstehung der multiplen Sklerose hervorgebracht. Gemäß seiner Auffassung soll das Leiden schon durch eine besondere Anlage im Organismus vorbedingt sein. Heute wird diese Theorie noch von solchen namenswerten Neurologen wie *Bing* und *Ed. Müller* unterstützt. Ferner haben *Hoffmann*, *Marburg* und *Oppenheim* und andere bei der Autopsie von Patienten, die an multipler Sklerose litten, Mißbildungen im Rückenmark gefunden. Solche Mißbildungen waren kombiniert mit Entwicklungsstörungen anderer Organe. Nach *Rossolino* ist diese Affektion das Resultat einer angeborenen Disposition zum hypertrophischen Wachstum der Neuroglia.

Bing sagt: „Ich selbst habe mich, ebenso wie *Curschmann* lange zu ähnlichen Anschauungen bekannt und war geneigt, in exogenen (infektiösen oder andersartigen, z. B. toxischen, refrigeratorischen, traumatischen usw.) Einwirkungen nur „agents provocateurs", „auslösende Momente" für einen im Grunde genommen endogenen Prozeß zu erblicken; doch habe ich auf Grund der sehr bedeutenden Vermehrung und Verfeinerung unserer pathologisch-anatomischen Kenntnisse vom materiellen Substrat dieses Leidens diese Auffassung sehr wesentlich revidiert. Es ist doch einleuchtend, daß in dieser Frage das entscheidende Wort von der mikroskopischen Durchforschung der polysklerotischen Herde erwartet werden muß, die freilich bis zur Stunde noch immer gewissen Differenzen in der Interpretation des erhobenen Befundes Raum läßt".

Man sieht also, daß *Bing* einen Standpunkt eingenommen hat, der beide Theorien, die exogene und die endogene, in sich vereinigt. Er betrachtet die exogenen Faktoren als auslösende Momente einer besonderen Disposition in der Anlage des Organismus. Diese Ansicht wird durch einen Befund von *Curtius* gestützt. In einigen Familien, die er untersucht hat, in welchen die multiple Skleose stark ausgebreitet war, hat er eine allergische Diathese im Zusammenhang mit dieser Krankheit gefunden. Es schien *Curtius*, daß diese allergische Diathese, verbunden mit anderen Erbfaktoren, der Grund dieser Affektion war.

Über die Frage der Verbreitung der multiplen Sklerose kamen verschiedene Resultate zum Vorschein. Nach *Miura* und *Pfister* ist diese Krankheit in China und Japan eine große Seltenheit. In Europa wie in Nordamerika ist sie ziemlich häufig. Die Mittelmeerländer bleiben, nach Angabe von *Guillain*, relativ verschont. In Deutschland ist sie ziemlich stark verbreitet und kann neben Syphilis als häufigstes Nervenleiden betrachtet werden (*Müller* und *Oppenheim*). *Wechsler*, *Meyer* und *Taylor* berichten, daß die Morbidität ziemlich hoch sei in den nördlichen Staaten von Amerika wie Michigan, Minnesota und Wisconsin. Auch in Skandinavien soll die Krankheit nach *Davenport* häufig auftreten.

In einer Grundstatistik über multiple Sklerose in der Schweiz hat *Bing* viel Bemerkenswertes hervorgebracht. Erstens fand er, daß die Affektion gerade in der Schweiz am häufigsten verbreitet ist und eine Morbidität von 1:4000 aufweist. Ferner hat er gefunden, daß der deutsche Teil der Schweiz viel mehr davon betroffen ist, als der übrige, und daß die Morbidität von Süden nach Norden zunimmt. Im alpinen Bezirke ist die Affektion viel seltener zu finden, als im Jura, im Mittelland und in den Voralpen.

Nach der Erfahrung von *Bing* tritt die Affektion bei Juden selten auf. Die Morbidität bei den Farbigen scheint viel geringer zu sein, als bei den Weißen.

Was das Erkrankungsalter betrifft, läßt sich Folgendes sagen: In seiner Schweizerischen Grundstatistik hat *Bing* gefunden, daß in 4 % der Fälle Symptome vor dem zehnten Lebensjahre eintreten. In 12 % liegt das Erkrankungsalter zwischen 11 und 20 Jahren, in 34,1 % zwischen 21 und 30 Jahren, in 30,2 % zwischen 31 und 40 Jahren, in 15,4 % zwischen 41 und 50 Jahren und in 1,5 % über 50 Jahren. Es ist also zu bemerken, daß das Leiden am häufigsten im dritten und vierten Dezennium auftritt und dabei 64,4 % der Fälle betrifft. Dieser Befund stimmt im allgemeinen mit denjenigen anderer Autoren überein. Aber die multiple Sklerose kann in jedem Lebensalter auftreten. *E. Nobel* beschrieb einen Fall, bei dem ein zweieinhalbjähriges Kind betroffen war. Die Diagnose war histo-pathologisch festgestellt.

Im letzten Jahrhundert hat schon *Charcot* bemerkt, daß die Krankheit häufiger Frauen als Männer betrifft. Aus seiner Grundstatistik hat *Bing* Bestätigung für diese Behauptung gefunden. *Bing* sah, daß die weiblichen Patienten um fast 33 % überwiegen, während der Frauenüberschuß in der schweizerischen Gesamtbevölkerung nur 8 % beträgt.

Spielen Lebensgewohnheiten eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der multiplen Sklerose? Aus einer Zusammenstellung der gemeldeten Fälle nach Berufen in *Bing*'s Statistik ergab sich kein Beweis, daß Lebensgewohnheiten und Beruf in irgend einer Weise das Vorkommen der multiplen Sklerose beeinflußt. Dagegen glauben *Dreyfuss, Koch, Marowitz* und *Steiner*, daß die im Freien lebenden Menschen am häufigsten unter den Polysklerotikern figurieren. Die Übertragung der multiplen Sklerose durch den Stich der Zecke (nach der *Steiner*'schen Theorie der spezifische Erreger), steht in enger Beziehung mit diesen Annahmen. Aber *Wechsler* fand gemäß einer Statistik aus den New Yorker Spitälern keinen Beweis, welcher diese Auffassung hätte stützen können.

Vor kurzem hat das Interesse über den Zusammenhang zwischen konstitutionellen Faktoren und der Ätiologie der multiplen Sklerose zugenommen. Immer noch wird die familiäre Tendenz dieses Leidens als Seltenheit aufgefaßt und immer noch viel bestritten. Aber die Häufigkeit des familiären Vorkommens der

multiplen Sklerose ist bedeutend größer, als man im allgemeinen glaubt. Das tritt besonders hervor, wenn man die Literatur überblickt. Bei zahlreichen Fällen anderer Autoren frägt man sich, ob nicht beim Auftreten der multiplen Sklerose in besonderen Familien ein vererbbarer Prozeß von minderwertigen Faktoren oder eine angeborene Disposition vorliegt. Es haben viele Autoren Familien gefunden, die sehr stark mit diesem Nervenleiden belastet waren. Noch viel mehr solcher belasteten Familien könnten gefunden werden, wenn sich der Arzt nicht nur auf die Untersuchung des einzelnen Familienangehörigen beschränken würde. *Charcot* sagte: „Der Kliniker sieht nur eine Episode, wenn er sich auf die Untersuchung des Kranken selbst beschränkt und nicht zugleich die Geschichte der ganzen Familie erfaßt".

Es können also durch genaue Untersuchung auch bei scheinbar ganz normalen Familien pathologische Verhältnisse aufgedeckt werden. *Curtius* beschreibt einen angeboren schwachsinnigen Patienten, der im Verlauf einer multiplen Sklerose an einem schweren katatonen Zustandsbild erkrankte. Die Mutter war wegen einer Schizophrenie ohne organische Symptome in der gleichen Heilanstalt interniert gewesen. — Ferner darf man nicht vergessen, daß es abortive und latente Fälle gibt, bei denen subjektive Symptome entweder ganz fehlen oder aber so schwach ausgeprägt sind, daß die Kranken keinen Arzt aufzusuchen pflegen. *Curtius* schreibt:

„Die eingehende Berücksichtigung der prämorbiden Persönlichkeit unserer Kranken zeigte, daß von 110 Sklerotikern deren 57 in nuro-pathologischer Beziehung prämorbid auffällig waren. Die struktur-analytische Betrachtung der multiplen Sklerose führte uns über das Zentralnervensystem hinaus; wohl sind wir im Gegensatz zu neueren Stimmungen der Ansicht, daß einheitliche, erbliche Minderwertigkeit des gesamten Nervensystems den Mutterboden zahlreicher Nervenkrankheiten bildet".

Über den Begriff der Heredität hat *Jendrassik* folgendes zu berichten: „Im naturwissenschaftlichen Sinne der Bezeichnung „Vererbung" soll man jene endagene Erscheinungen verstehen, die wir an der Dezendenz beobachten, und deren Ursache wir in der Aszendenz annehmen müssen. Natürlich fallen also sämtliche Erscheinungen exogener Herkunft ganz vom Begriffe der Heredität aus. Es wäre fehlgegangen, wenn man exogene Krankheiten, die sich auf dem Boden der Diathese entwickeln, als hereditär ansehen wollte. Die Ursache eines endogenen Leidens liegt in einem Fehler der Bildungs-Entwicklungs- oder Erhaltungsfähigkeit einzelner Bestandteile des Organismus, der nur vererbt sein kann. Was nun die Entwicklung solcher hereditär veranlagten Degenerationen betrifft, so halte ich es für unangebracht, von einer prämaturen Seneszenz im Sinne der *Edinger*'schen Verbrauchstheorie zu sprechen. Die Pyramidenbahnen degenerieren

nicht weil man alt wird, auch nicht weil man sie benutzt. Wohl aber kann man von einer mangelnden Vitalität sprechen; ich meine, daß ein System noch den Anforderungen eines Kindes genügen kann, dann aber, statt sich der Zunahme des Körpervolumens anzupassen und mit der übrigen Entwicklung Schritt zu halten, seine Lebensfähigkeit verliert. — Theoretisch ist dabei anzunnhmen, daß eine ins Stocken geratene Entwicklung während einer späteren Entwicklungsperiode des Körpers doch wieder zum Leben kommt, wie neuere Erfahrungen beweisen, und zwar trat in den bisher bekannt gewordenen Fällen die Rückbildung des bereits stark fortgeschrittenen Prozesses im Alter der stärksten Entwicklung, in der Pubertätsperiode ein, wo sich eine ganz außergewöhnliche intensive allgemeine Entwicklung frühzeitig einstellte".

Bei den wirklich hereditären Krankheitsprozessen weisen manchmal nicht alle Betroffenen genau dasselbe Krankheitsbild auf. So teilt *Gärtner* einen Fall mit, wo die Mutter an Nystagmus und Intensionstremor litt. Die älteste Tochter hatte neben diesen Symptomen noch eine spastische Paraplegie mit erhöhten Sehnenreflexen, während drei jüngere Schwestern Sehnenreflexe hatten.

Ein sehr wichtiges Moment für die hereditäre Natur eines Symptomkomplexes ist die allmähliche Entwicklung und dann das Stehenbleiben des Prozesses. Auf Grund dieses Verlaufes kann die Differentialdiagnose bei gewissen Formen gesichert werden.

Die anatomischen und histologischen Veränderungen sind mikroskopisch wie makroskopisch ganz verschieden von den verursachten Veränderungen. Die Nervenzellen der hereditäre Degenerierten sind im Vergleich zu den Zellen von gleichaltrigen, die gleiche Körperlänge aufweisenden Individuen erheblich kleiner. Hier handelt es sich um einen klaren Beweis einer mangelhaften Entwicklung. Häufig ist dieses Verhalten durch die Dünnheit des Rückenmarks auch makroskopisch gekennzeichnet. In einem Falle von *Friedreich*'scher Ataxie betrug die Dicke des Dorsalmarkes nur die Hälfte des normalen. Diese Kleinheit des Organs ist auf gewisse Faserzüge beschränkt.

Eine solche Art der Veränderung ist aber nicht in allen Fällen vorhanden. So hat *Nonne* auch zwei zerebellarataktische Brüder untersucht; bei dem im 10. Jahre Erkrankten waren Gehirn und Rückenmark stark hypoplastisch; bei dem andern aber, dessen Symptome erst im 14. Lebensjahr aufgetreten waren, war die Dimension des Rückenmarks normal. Diese Veränderungen sind sehr lehrreich. Sie beweisen, daß sehr hochgradige Entartungen ohne äußere Ursache eintreten können, sie sind nicht nur in ihrem Wesen, sondern auch in ihrer Form von den exogen verursachten Veränderungen verschieden, obgleich sie von den gleichen sekundären Erscheinungen gefolgt sind.

Differentialdiagnostisch kann die polyinsuläre Sklerose die größte Schwierigkeit bieten, umsomehr als bereits mehrere Autoren über eine familiäre oder hereditäre multiple Sklerose sprechen. Es ist aber klar, daß man nur von einer symptomatologischen Ähnlichkeit sprechen kann. Aus einer statistischen Untersuchung, die insgesamt 3127 an multipler Sklerose Erkrankte in Bonn umfaßt, ist es *Curtius* gelungen, Faktoren zu finden, die eine konstitutionelle Ätiologie dieser Krankheit unterstützen. Erstens hat er beobachtet, daß die Nerven- und Geisteskranken, die miteinander in verwandtschaftlicher Beziehung standen, einen um 1,64 % höheren Prozentsatz stellten, als der Durchschnitt der übrigen Bevölkerung. Ferner stellte er fest, daß die Belastungszahlen in den betroffenen Familien parallel mit dem Verwandtschaftsgrad absinken. D.H. Die Gesamtbelastung ist am höchsten bei den nächsten Verwandten (101), geringer bei den weiteren (58), am geringsten bei den weitest entfernten Verwandten (50). Außerdem hat er bemerkt, daß bei 6 von 106 Sklerose-Kranken die Eltern blutsverwandt waren. Andere Autoren, wie *Simon*, *Prussak*, *D'Abundo*, *Cestan* und *Guillain*, haben auch ein an multipler Sklerose leidendes Geschwisterpaar beschrieben, dessen Eltern blutsverwandt waren. *Roper* fand in einer Zusammenstellung der Ätiologie in 52 Fällen aus seiner Klinik in 25 Fällen erbliche Belastung, 7 Fälle kompliziert mit Geisteskrankheit, chronische Intoxikation in 3 Fällen, Infektionskrankheiten in 11 Fällen, Erkältung in 3 Fällen, und Überanstrengung in 4 Fällen. Er ist auch der Meinung, daß die Entstehung der multiplen Sklerose durch das Zusammentreffen einer angeborenen oder erworbenen Disposition (verminderte Widerstandsfähigkeit des Zentralnervensystems mit einer der angeführten Schädlichkeiten) verbunden ist.

Aus der Grundstatistik von *Bing* läßt sich erkennen, daß der Graubündner Bezirk Moesa, der 6191 Einwohner hat, 5 Fälle von multipler Sklerose aufweist. Hier soll die Morbidität die allergrößte Prozentzahl aller Schweizer Bezirke erreichen. „Man ist natürlich versucht, sich zu fragen, ob hier (wie bei anderen Nervenkrankheiten, deren gehäuftes Auftreten in Alpentälern konstatiert wurde) die starke, seit zahllosen Generationen herrschende Inzucht eine Rolle spielen könnte, im Sinne des Eingreifens genotypischer Faktoren“ (*Bing*). In dieser Statistik hat *Bing* ferner 13 familiäre Erkrankungsgruppen dargestellt. Es handelt sich 6 mal um Geschwisterpaare, 2 mal um einen Vater und seine Tochter, 2 mal um Vettern, 1 mal um eine Mutter und ihren Sohn und ihre Tochter. Darüber schreibt *Bing*: „Unter diesen Fällen wurden sowohl für die exogene, wie auch für die endogene Entstehung der Krankheit Argumente gefunden. Da ist z. B. ein Schwesternpaar, das den Gegenstand einer Publikation von *Lotmar* gebildet hat. Es erkrankte im Februar 1915, ungefähr gleichzeitig, an multipler Sklerose. Eine Schwester ist 12, die

andere 21 Jahre alt. Beide wohnen zusammen, ein Grund, der eine gemeinsame Infektion plausibel macht. Andrerseits zeigen beide eineweitgehend übereinstimmende Krankheitsform: Spastizität, Nystagmus, zerebellare Symptome, Kontrakturen, psychische Anomalien, Sprachstörung usw. Die Krankheit nimmt bei beiden einen so gleichmäßigen Verlauf, daß sie wiederum fast simultan im Jahr 1923 ad exitum kommen. Eine solche Homologie von Erscheinungsweise und Verlauf spricht wiederum sehr für eine erbliche Rolle konstitutioneller Momente in der Ätiologie. In anderen Fällen gesellt sich dieser Homologie des Syndroms auch noch die Homochromie des Krankheitsbildes hinzu, ein Kriterium, das bekanntlich (wie *Jendrassik*, ich und andere nachgewiesen haben) bei den Krankheiten heredodegenerativer Art eine bedeutende Rolle spielt, wenn etwa 2 Brüder, der eine 1875, der andere 1884 geboren, beide im Alter von 35 Jahren (der erste 1910, der zweite 1919, somit mit 9 Jahren Abstand!) an einer paraplegischen multiplen Sklerose mit einzelnen Kleinhirnsymptomen erkranken. Und diese ist nicht die einzige derartige Beobachtung in unserer Enquête, wobei gewiß eher eine identische Disposition zur Auswirkung zu gelangen scheint, auch wenn es sich um Einwohner der gleichen Ortschaft handelt. Nun sind aber damals auch familiäre Erkrankungen zu unserer Kenntnis gelangt, wo Verwandte, die sich seit vielen Jahren nicht mehr gesehen hatten, an multipler Sklerose erkrankten, und nach Abschluß der Enquête wurde mir noch der besonders frappierende Fall zweier Brüder mitgeteilt, die schon längst ganz auseinander gekommen waren, aber homochrom erkrankten (der eine in Stuttgart, der andere in Aarau), und wo beide Male die Diagnose Sklerosis multiplex autoptisch verifiziert werden konnte. *Acu,* der überzeugteste Anhänger der infektiösen Theorie, wird zugeben, daß solche Beobachtungen für die Mitwirkung endogener konstitutioneller Faktoren gewichtig in die Wagschale fallen, also der „individuellen Prädisposition", für deren Wichtigkeit auch *E. Medea* eintritt.

Weitere Fälle aus der Literatur sind von folgenden Autoren dargestellt:

1. *Curschmann:* Er berichtet über multiple Sklerose bei Neffe und Tante. Der bisher sehr kräftige 14 jährige Junge erkrankte plötzlich mit retrobulbärer Neuritis. Dann trat ein leichter Nystagmus auf. Alle Sehnenreflexe waren gesteigert. Fußklonus, Babinski beidseits vorhanden, die unteren Bauchdeckenreflexe fehlten, die oberen waren sehr schwach. Innerhalb 3 Jahren nahm die Krankheit einen rasch fortschreitenden Verlauf und war in ihren einzelnen Symptomen nur von kurzen Remissionen unterbrochen. Es bestand schließlich mit spastisch-ataktischer Gehstörung, Amblyopie, Sprachstörung, Blasenschwäche und vermehrtem Intensionstremor das ungewöhnlich voll entwickelte Bild

einer multiplen Sklerose; bei der Tante hat sich das Leiden mit motorischen und sensiblen Störungen an Armen und Beinen beginnend, etwa 13 Jahre lang hingezogen. Aus dem letzten Befund ist besonders die hochgradige spastische Ataxie der Beine, die Sprache, der leichte Nystagmus und die beidseitige Temporalabblassung der Papille hervorzuheben. Es bestanden keine Zwangsaffektionen. Der Intellekt war völlig normal. Die Patientin starb an Sepsis nach Dekubitus.

Albrecht beschreibt die Krankheit bei einem Geschwisterpaar. Bei Olga K. begann die Krankheit mit Schwäche und Ataxie der Beine. Dann wurden auch die oberen Extremitäten ataktisch. Diese Störungen wurden immer hochgradiger, die Schwäche immer größer, so daß die Kranke nicht mehr selbständig gehen oder schreiben konnte. Dabei waren die Sehnenphänomene gesteigert, Spastizität in Armen und Beinen, Babinski und Fußklonus positiv. Es bestand das Romberg'sche Phänomen, die Abdominalreflexe waren aufgehoben. Sprache verlangsamt, Wassermann schwach positiv, im Liquor negativ. Anzeichen von Syphilis waren hier und in der Familienanamnese nicht festzustellen. Psychische Störungen äußerten sich zunächst in leichter Reizbarkeit, Euphorie mit läppischem Lachen. In der Folge entwickelte sich Teilnahmslosigkeit.

Im andern Fall begann die Krankheit ebenfalls mit allmählicher Verschlechterung des Gehens. Der Gang wurde ataktisch-paretisch. Psychisch war leichte Verlangsamung festzustellen. Reflexe leicht gesteigert, abdominale etwas schwach. Romberg stark positiv, Sprache zeigte Verlangsamung. Gehen besserte sich bis zur ersten Entlassung. Zu Hause trat wieder erhebliche Verschlechterung auf. Auf geistigem Gebiet zeigte sich große Stumpfheit und Euphorie. Sprache jetzt leicht verlangsamt, vielleicht skandierend. Es stellten sich Störungen der Blasenfunktion ein, die immer stärker wurden. Auch das Gehen wurde schlechter. Patientin konnte schließlich nicht mehr allein essen.

Nach Verlauf und Symptomen handelt es sich bei diesen Geschwistern offenbar um dasselbe Nervenleiden.

Cestan und *Guillain:* Es handelt sich um einen Bruder und eine Schwester. Beim Bruder begann die Krankheit im 16. Lebensjahr mit Sehstörungen. Es entwickelte sich schließlich unsicherer spastischer Gang, skandierende Sprache, Nystagmus, Sehnervenabblassung, leichte Ataxie der Arme. Die Schwester erkrankte 20 jährig mit Sprachstörungen. Mit 30 Jahren wies sie Intensionstremor, Nystagmus, hesitierende Sprache, spastischen Gang und Babinski'sche Reflexe auf. In beiden Fällen war das Leiden dasselbe.

Reynolds: Berichtet über 6 Geschwister, von denen 3 das Bild einer multiplen Sklerose boten. Die Krankheit entwickelte sich allmählich und begann im 33., 29. und 21. Lebensjahre mit

Gehstörungen. Bei der jüngeren war das Stadium schon sehr weit fortgeschritten, bei der älteren begann es mit Sehen von Doppelbildern (später nicht mehr vorhanden). Dann kam es zu Sehstörungen, Verwaschenheit der Sprache, Intensionstremor.

Röper, zwei Brüder betreffend. Beim ersten fiel im 35. Lebensjahre eine gewisse Unsicherheit auf. Im Verlaufe von 4 Jahren hatten sich dann unter anderem folgende Symptome entwickelt: Spastischer Gang, Babinski beidseits angedeutet, Romberg positiv, mäßiger Intensionstremor, Nystagmus, beidseits temporale Abblassung der Papille, Sprache deutlich skandierend, Zwangslachen. Beim andern Bruder wurde im 20. Lebensjahre (1892) das Gehen schlechter, die Sprache undeutlicher. Im selben Jahre noch trat plötzlich eine Verschlechterung ein, so daß Patient nur noch mit Unterstützung gehen konnte. 1912 fand sich beidseits Babinski, erhöhte Schmerzempfindlichkeit, Intensionstremor, spastisch-ataktischer Gang, positiver Romberg, Nystagmus, temporale Abblassung, skandierende Sprache, ausgeprägtes Zwangslachen.

Hoffmann: Hat zwei Geschwisterpaare beobachtet. Im ersten Falle erkrankte der Bruder mit 19 Jahren mit Steifigkeit des rechten Beines, die mit einer Parese des linken vorübergehend wechselte, bis dauernde Paraparese bestehen blieb. Daneben bestand verlangsamte Sprache, Nystagmus, Opticusatrophie, Intensionstremor, Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Bei der Schwester, die mit 23 Jahren erkrankte, entwickelte sich im Lauf von 8 Jahren das typische Bild der multiplen Sklerose. Zu den Symptomen, die auch bei dem Bruder vorhanden waren, traten hier auch noch unregelmäßige Urinentleerung, Parästhesien in den Füßen und temporale Abblassung der Papillen auf.

Im zweiten Fall begann die Krankheit bei dem Mädchen in 19. Lebensjahr mit Müdigkeit, Schwindel, Unsicherheit des Ganges, Krampf beim Schreiben. Nach einem Jahre bestanden spastisch-ataktischer Gang, Babinski, Nystagmus, Intensionstremor, Blasenbeschwerden. Nach 5 Jahren wurde vorübergehende Blindheit des rechten Auges und vorübergehende Anästhesie der rechten oberen Extremität festgestellt. Die übrigen Symptome waren dieselben. Der Bruder erkrankte 28 jährig (1919) ohne besondere Ursachen oder Begleiterscheinungen an linksseitiger, retrobulbärer Neuritis, die ophthalmoskopisch zur Sehnervenatrophie führte. Nach 3 Monaten war der Prozeß als abgelaufen zu betrachten. Februar 1913 traten erneute Sehstörungen auf. Die Sehnervenatrophie hatte zugenommen. Der linke Patellarreflex war stets etwas stärker als der rechte. Es entwickelte sich leichter Nystagmus, Pupillendifferenz, ungleiche Innervation beider Gesichtshälften.

D'Abundo erwähnt 3 Geschwister, die im 3. Lebensjahr erkrankten. Geistesschwäche soll erst nach der Krankheit aufgetreten sein. Bei allen 3 bestand deutlicher Nystagmus, ausge-

prägter Intensionstremor, gesteigerte Sehnenreflexe und Sprachstörung. Auf Grund dieser bezeichnenden Symptome schließt der Verfasser andere Symptome aus.

Schultz: Stellt ein Geschwisterpaar dar. Das Leiden begann bei der Schwester im 21. Lebensjahr. Im 35. Lebensjahr bestand Schwäche in den Beinen und Blasenschwäche. Mit 29 Jahren wurde starker Intensionstremor, spastischer Gang, Nystagmus, starke erhöhte Sehnenreflexe festgestellt. Die Krankheit verschlimmerte sich bis zum Tod im 40. Jahre. In der letzten Zeit bestanden vielfach Angstzustände und Halluzinationen. Der Bruder erkrankte um das 20. Lebensjahr mit Neuritis optica, Schwäche in den Beinen und Incontinentia alvi. Die Störungen schwanden nach einigen Monaten. 1890, 1901 und 1904 herrschte vorübergehend der gleiche Zustand. 1904 ergab die Untersuchung, temporale Abblassung beider Papillen, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, zeitweise spontaner Urinabgang, Klagen über mäßige Potenz. Der Kranke erschoß sich 1909, um dem Schicksal seiner Schwester zu entgehen.

Robinson und *Robinson jr.* berichten dasselbe über ein Geschwisterpaar und ihre Tante. Im 30. Lebensjahre waren die Symptome sehr deutlich. Starke spastische Paraplegie, verstärkte Reflexe der Extremitäten, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, bilateraler Fußklonus, temporale Abblassung beider Papillen. Skandierende Sprache, Nystagmus, Intensionstremor sehr ausgesprochen. Bei der Schwester traten die Symptome ebenfalls im 30. Lebensjahre auf. Sie zeigte dieselben Symptome wie ihr Bruder, nur in verstärkter Form. Die 60 jährige Tante leidet schon 20 Jahre hindurch an multipler Sklerose, die Diagnose war von beiden Autoren bestätigt.

Prussak: Erwähnt 4 Brüder in einer Familie, in welcher ein disseminiertes Nervenleiden, das viele gemeinsame Züge aufwies, aufgetreten war. In 3 Fällen wurde nämlich eine Steigerung der Sehnen- und Periostreflexe der 4 Extremitäten, in sämtlichen Fällen eine Herabsetzung der Bauchdeckenreflexe und endlich beiderseits positives Rossolimo'sches Symptom festgestellt, dazu Schwächung bezw. Aufhebung der Sohlenreflexe. In 2 Fällen Sehnervenveränderung. Bei 3 Kranken bestanden subjektive Sensibilitätsstörungen. Psychischer Zustand in allen Fällen normal. — Er berichtet weiterhin über 4 andere Familien. Die klinischen Bilder zeigten bei den Angehörigen einer Familie große Ähnlichkeit. Es bestanden aber Unterschiede im Intensionsgrad der Krankheitsprozesse. Bei einer Familie erkrankten 3 Schwestern zu gleicher Zeit, 2 Brüder, und nacheinander 4 Brüder.

Simon: Über Mutter und Tochter. Die Mutter erkrankte im 54. Lebensjahre und die Tochter im 19. Lebensjahre. Die Symptome sind in beiden Fällen nicht parallel verlaufen. In diesem Fall wurde das Krankheitsbild von *Steiner* bestätigt.

Schob: Hier handelt es sich um Bruder und Schwester. Die Fälle sind durch histo-pathologische Untersuchungen festgestellt. Der Bruder war 1864 geboren, die Schwester 1865. Der Bruder war von Hause aus schwächlich veranlagt. Die Schwester scheint vor ihrer Erkrankung zu hysterischen Anfällen geneigt zu haben. Eine gewiße nervöse Unterwertigkeit schien bei beiden vorzuliegen. Der Beginn der Erkrankung beim Bruder war nicht festzustellen. Es scheint, als ob im Jahre 1898 schon Zeichen der Krankheit vorhanden waren. Im Jahre 1901 war die multiple Sklerose sicher schon deutlich, dann schritt das Leiden rasch vorwärts, zeiegte 1903 schwere Erscheinungen und führte 1904 zum Tode. Die Erkrankung der Schwester scheint 1893 schon vorhanden zu sein. 1894 waren die Beine ganz steif, dann rasches Fortschreiten des Leidens. 1914 stirbt sie an einer Lungenentzündung. In beiden Fällen bestanden spastische Erscheinungen an den Beinen und Armen, außerdem Nystagmus und zerebellar-ataktische Erscheinungen.

Kramer berichtet über 2 Schwestern. Die eine, 49 jährig, erkrankte ein Jahr vor der Untersuchung. Schwere in den Beinen, Sehstörung, öfters kurzdauerndes Doppeltsehen, unwillkürlicher Urinabgang. Sprache verschlechtert. Hände ungeschickter geworden. Aufnahme im Juni 1924. Kongenitale Hüftgelenksluxation, leichter Nystagmus, leichte temporale Abblassung der Papillen, beiderseits spastische Parese der Beine mit gesteigertem Patellarreflex, Fußklonus, Babinski, Mendel, Rossolimo vorhanden, Differenz der Bauchdeckenreflexe. Allmähliche Besserung. Die Schwester der Patientin war 1912 in der Poliklinik, ist im Jahre 1917 in der Nervenklinik in Breslau gestorben. Die Sektion ergab das Vorhandensein einer multiplen Sklerose.

Legras spricht über das Vorkommen von multipler Sklerose bei Zwillingen, beides 24 jährige Zimmerleute. In ihrer Kindheit hatten sie beide Rhachitis. In der Schule waren sie schlechte Schüler. Der neurologische Befund stimmte bei beiden überein. Er bestand in Nystagmus, Tremor an den Händen, lebhaften Patellar- und Achillessehnenreflexen, Fußklonus, schwachen bezw. fehlenden Bauchdeckenreflexen, Babinski postitiv. Bei einem außerdem Bulbärparalyse. Verlauf bei beiden remittierend. Exitus nach 3 bezw. 4 Jahren.

Es ist natürlich von großem Interesse, zu bemerken, bei welchem der erwähnten Fälle eine hereditäre Tendenz vorliegen könnte. Im Falle von *Curschmann* läßt sich aus der Familienanamnese hervorheben, daß eine Schwester der Patientin ausgesprochen psychopathisch veranlagt ist. Der Vetter des Vaters ist angeblich Epileptiker. Eine Tante ist gichtisch und schwer nervös, sie endete durch Suicid. Die Eltern und die übrigen Geschwister sind gesund, aber der Großvater war stark nervös. Angesichts des *Steiner*'schen Spirochätenbefundes hat es *Cursch-*

mann interessiert, ob etwa eine Infektion von der Tante auf den Neffen hätte stattfinden können. Der junge Patient hab aber nie das Schlafzimmer mit der Kranken geteilt, er sei sonst nie in nähere Berührung mit ihr gekommen. Im Juli 1914, also genau 2 Jahre vor dem Ausbruch der Erkrankung des Jungen, hat die Familie zusammen mit dem Sohn einmal 8 Tage im Hause der an multipler Sklerose leidenden Schwester des Vaters gewohnt. Später ist die letztere an den Wohnort der Familie gezogen. Der Verkehr war aber sehr beschränkt und selten. Außerdem war dem Jungen die schwerkranke Tante zweifellos unheimlich, und ein intimer Umgang dürfte nicht vorgekommen sein. Ferner gab der Vater an, daß der Sohn 1913 viel mit einem Hund gespielt habe, in dessen Haut sich Zecken eingebissen hatten. *Steiner* hat nämlich darauf aufmerksam gemacht, daß Patienten mit multipler Sklerose häufig von Zecken gebissen worden sind. Bei diesem Falle lagen aber zwischen der Möglichkeit, von Zecken gebissen zu werden und dem Ausbruch der multiplen Sklerose volle 3 Jahre. Nach neueren Untersuchungen *Steiner*'s über die experimentelle multiple Sklerose bei Kaninchen durch Spirochäteninfektion ist dieser Inkubationszeitraum wohl zu lang. Von der mütterlichen Seite des Jungen its ein Vetter in der Jugend ebenfalls an einer spastischen Parese beider Beine erkrankt, die bis zur völligen Gehunfähigkeit führte. Ob es sich hier um multiple Sklerose gehandelt hat, ist nach der Meinung *Curschmann*'s fraglich. "Eine doppeldeutige spezifische familiäre Belastung mit multipler Sklerose ist also nicht ganz auszuschließen, und es würde eine Summation die Krankheitsveranlagung des Rückenmarks noch plausibler machen" (*Curschmann*).

Von der Familie von *Reynold*'s Fällen wird berichtet, daß der Vater an Melancholie erkrankt war, sein Vetter an multipler Sklerose gestorben ist. Eine Schwester war ebenfalls an Melancholie erkrankt. Hier kann auch die Möglichkeit einer angebornen oder erworbenen Neigung zu multipler Sklerose existieren.

Die Fälle von *Schultze* sind nicht ganz so sicher, weil damals die Wassermann'sche Reaktion zur Diagnostik noch nicht herangezogen werden konnte (1895) und daher eine Taboparalyse nicht ganz ausgeschlossen scheint.

Die Fälle von *Robinson* und *Robinson jr.* zeigen eine Familienanamnese, bei der die Mutter mit 49 Jahren gesund ist. Beim Vater trat die multiple Sklerose mit 30 Jahren auf, er starb 8 Jahre später. Der Vater hatte 3 Schwestern. Eine war 30 Jahre alt, als sie an multipler Sklerose erkrankte und ist auch 9 Jahre später gestorben. Eine weitere erkrankte mit 40 Jahren und starb 51 Jahre alt. Die dritte Schwester war ebenfalls mit 40 Jahren an multipler Sklerose erkrankt und lebt immer noch. Der Patient hatte 2 Schwestern und 2 Brüder. Eine Schwester lebt und hat 5 Kinder. Eine andere Schwester, 39 Jahre alt, erkrankte

mit 30 Jahren an multipler Sklerose. Ein Bruder, 8Jahre alt, ist gesund. Ein anderer ist 32 Jahre alt und zeigt Symptome des Leidens. In dieser Familie läßt sich eine deutliche Homochromie und Homologie der multiplen Sklerose zeigen. Das gehäufte Auftreten der multiplen Sklerose bei drei Generationen kann nicht als Zufall betrachtet werden. Sicher handelt es sich hier um genotypische Faktoren, die eine bedeutende Rolle in der Ätiologie dieser Krankheit zu spielen scheinen.

Prussak weist ebenfalls darauf hin, daß eine neuropathische Belastung in der Familie seiner Patienten vorhanden war. Die Eltern der 4 Brüder waren blutsverwandt. Der Vater war bis zum 42. Lebensjahr gesund. Die Mutter, 51 Jahre alt, hatte 7 Kinder, darunter eine Totgeburt (Forceps). Sie litt seit vielen Jahren an Kopfschmerzen und hatte vor 14 Jahren eine schwere Ischias. Der Sohn des ersten Patienten hatte im 4. Lebensjahr eine Polyneuritis diphtherica überstanden und starb 4 Jahre später an einer Angina. *Prussak* bezweifelt die infekiöse Natur dieser Krankheit und glaubt, daß eine elektive Vulnerlabilität die Grundlage dieser Krankheit bilde.

Bei den Fällen von *Simon* sind Mutter und Vater blutsverwandt. Der Sohn war seit der Geburt geistesschwach und hatte epileptische Anfälle. Seine Geburt war schwer und es soll sich im Gefolge um eine Hirnschädigung gehandelt haben. Von zwei andern Kindern ist eine Tochter überempfindlich gegen Geräusche, ein Bruder hat als Student viel gebummelt und in Alkohol und Sexualleben excediert. Hier waren die Symptome der beiden an multipler Sklerose Leidenden von *Steiner* bestätigt. Die Belastung in dieser Familie spricht nicht sehr für eine hereditäre Tendenz.

Schob glaubt, daß der histo-pathologische Befund bei seinen Fällen, die deutlich infiltrierende Erscheinungen aufwiesen, mehr für die exogene Ätiologie der multiplen Sklerose spricht.

Die Fälle von *Cestan* und *Guillain, Roper, Hoffmann, Kramer* und *Legras* beweisen nichts.

Zusammenfassung.

1. Die Ätiologie der multiplen Sklerose bleibt noch unklar.

2. Das Vorkommen der multiplen Sklerose in gewissen Familien ist kein Zufall. Es scheint die Möglichkeit vorhanden zu sein, daß Erbfaktoren in neuropathisch belasteten Familien konstitutionelle Momente hervorrufen können, die bei den Mitgliedern solcher Familien eine besondere Veranlagung zur multplen Sklerose herbeiführen.

3. Die familiäre Tendenz der multiplen Sklerose kommt häufiger vor, als man gewöhnlich behauptet.

Am Schluß ist es mir ein dringendes Bedürfnis, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *R. Bing*, meinen ergebensten Dank auszusprechen für die Überlassung des Themas und für die jederzeit bereitwillige Erteilung von Anregungen und Ratschlägen.

Literaturverzeichnis.

1. *Ardie N. J.:* A study of the Etiology of Multiple Sklerosis. British Med. Journal 1932, S. 997.
2. *Albrecht:* Ein Beitrag zur Frage der familiären M. S. Archiv f. Psychiatrie u. Neur. Bd. 69, 1923, S. 268.
3. *Allen:* Lancet 1927, S. 701.
4. *Bing, R.:* Die multiple Sklerose einst und jetzt, Tatsachen und Fragestellung. Schweiz. Med. Wochenschrift 1932, S. 1069 u. 1093.
4. *Bing* u. *Reese:* Multiple Sklerose in der Nordschweiz. Schweiz. Med. Wochenschrift 1931, S. 1245.
5. *Bullock:* The experimental Transmission of Disseminated Sklerosis to Rabbits. Lancet, Vol. 2, S. 1185, 1913.
7. *Curschmann:* Familiäre M. S. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 44, 1920, S. 225.
8. *Curtius:* Eine Statistik über die familiäre M. S. Deutsche Med. Wochenschr. 1933, S. 297.
9. *D'Abundo:* Mult. Skl. Neurol. Zentralbl. 1910.
10. *Haber:* Familiäre Form der M. S. Monatsschrift für Psych. u. Neur. Bd. 25, 1921, S. 232.
11. *Hoffmann:* Familiäres Vorkommen der M. S. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk. Bd. 47, 1913, S. 247.
12. *Jendrassik:* Handbuch von Levandowsky.
13. *Kramer:* Familiäre M. S. Zentralblatt für die ges. Neurologie und Psychiatrie Bd. 1921, S. 232.
14. *Krebs* u. *Chavany:* Revue neurologique, Vol. 31, 1930, S. 716.
15. *Léri, Layoni* u. *Weil:* Revue nur. Vol. 31, 1934, S. 235.
16. *Legras:* M. S. bei Zwillingen. Zentralblatt f. d. ges. Neurol. und Psych. Bd. 12, 1934, S. 235.
17. *Müller Ed.:* Die M. S. des Gehirns und Rückenmarks. Jena, Verlag Fischer, 1904.
18. *Marburg:* M. S., familiäre Formen. Jahrb. f. Psych. u. Neur. Bd. 48, 1932, S. 303.
19. *Oppenheim:* Neue Beiträge zur Klinik der M. S. Jahrb. für Psych. u. Neurol. Bd. 20, 1916.

20. *Prussak:* Familiäre Form der M. S. Zentralblatt f. d. ges. Psych. u. Neurol. Bd. 42, 1932, S. 649.

21. *Prussak:* Über die familiäre Form der M. S. Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 31, 1931, S. 415.

22. *Reynolds:* Some Case of Family Disseminated Sclerosis. Brain, vol. 92, 1929, S. 892.

23. *Robinson* u. *Robinson jr.:* 8 cases of M. S. in 3 generations of one family. Journal of the Med. Assoc. vol. 92, 1929, S. 892.

24. *Roeper:* Zur Ätiologie der M. S. Monatsschrift f. Psych. u. Neur. Bd. 33, 1913, S. 56.

25. *Schob:* Über M. S. bei Geschwistern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 80, 1922, S. 56.

26. *Schultz:* M. S. bei Geschwistern. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde Bd. 63, 1919, S. 257.

27. *Simon:* Ein Beitrag zur Frage der familiären M. S. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych. Bd. 109, 1927, S. 555.

28. *Steiner:* Krankheitserreger und Gewebsbefund bei M. S. Berlin, Springer 1931.

29. *Wechsler:* Statistics of M. S. Archives of Neurol. and Psych. Vol. 8, 1922, S. 59.

30. *Weil:* A Study of the Etiology of M. S. Journal of the Amer. Med. Assoc. Vol. 97, 1931.